

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/57232 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12P 41/00, 13/00 // C12N 9/18, 9/20
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00522
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Januar 2001 (18.01.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 04 926.5 4. Februar 2000 (04.02.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,  
52078 Aachen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUSCHMANN,  
Helmut [DE/DE]; Austrasse 2, 52066 Aachen (DE).  
KAULARTZ, Dagmar [DE/DE]; Pastor-Keller-Strasse  
13, 52222 Stölberg (DE). GRIEBEL, Carsten [DE/DE];  
Südstrasse 62, 52064 Aachen (DE). GAIS, Hans-Joachim  
[DE/DE]; Mies-van-der-Rohe-Strasse 51, 52074 Aachen  
(DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht.  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/57232 A1

(54) Title: METHOD FOR THE ENZYMATIC RESOLUTION OF THE RACEMATES OF AMINOMETHYL-ARYL-CYCLO-  
HEXANOL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ENZYMATISCHEN RACEMATSPALTUNG VON AMINOMETHYL-ARYL-CYCLO-  
HEXANOL-DERIVATEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the enzymatic resolution of the racemates of aminomethyl-aryl-cyclohexanol  
derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur enzymatischen Racematspaltung von Aminomethyl-Aryl-Cyclo-  
hexanol-Derivaten.

BEST AVAILABLE COPY

## **Verfahren zur enzymatischen Racematspaltung von Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivaten**

Der Erfindung betrifft ein Verfahren zur enzymatischen Racematspaltung von Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivaten.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

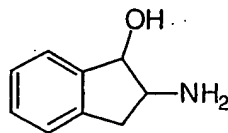
Ein bekanntes Therapeutikum zur Behandlung starker Schmerzen ist Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Hydrochlorid. Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivate wie das Tramadol ((1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclo-hexanol, Hydrochlorid) können entsprechend eine analgetische Wirkung besitzen, aber auch hydroxylierte Tramadol-Derivate, wie sie z.B. in EP 753506 A1 beschrieben sind, oder sie können als Intermediate zur Herstellung von analgetisch wirksamen Substanzen verwendet werden (wie z.B. 4- oder 5-substituierte Tramadol-Analoga, die in der EP 753 506 A1 oder EP 780 369 A1 beschrieben sind). Gerade Tramadol nimmt unter den zentralwirksamen Analgetika insofern eine Sonderstellung ein, daß dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft

(J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)), wobei sowohl die Enantiomeren von Tramadol als auch die Enantiomeren der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)).

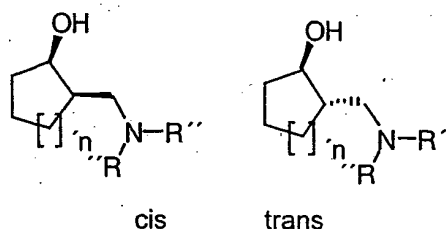
Wie man hieran erkennen kann, können Enantiomere deutlich unterschiedliche Wirkungen aufweisen, und es ist in vielfacher Hinsicht sehr wichtig, auch als Intermediate oder in Hinblick auf arzneirechtliche Zulassungen, Racemate enantiomerenrein auftrennen zu können.

Enzymatische Transformationen gehören inzwischen zu den Grundoperationen der präparativen organischen Chemie. Inzwischen sind auch zahlreiche industrielle Prozesse mit enzymatischen Schlüsselschritten etabliert, die heute weit über die enzymatische Racematspaltung von Aminosäuren hinausgehen. Eine aktuellere Übersicht über die Verwendung von Enzymen bei der Herstellung biologisch aktiver Verbindungen wird von Roberts und Williamson gegeben (S.M. Roberts, N.M. Williamson, *Current Organic Chemistry*, 1997, Band 1, 1-20).

Luana et al. (A. Luna, A. Maestro, C. Astorga, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1969-1977) beschreiben die enzymatische Racematspaltung via Umesterung von cyclischen  $\alpha$ -Aminoalkoholen unter Verwendung von Lipasen und Vinylacetat als Acyldonor. Diese Publikation ist deshalb von Bedeutung, da gezeigt wird, dass Substrate mit Aminoalkohol-Funktionalität verwendet werden können.



Forró und Fülöp (E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1985-1993, E. Forró, L. Kanerva, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 513-520) beschreiben die enzymatische Racematspaltung von reduzierten cyclischen Mannichbasen des folgenden Typs:



mit  $n = 1, 2, 3$  und  $R'' = \text{Alkyl, Alkylaryl, Cycloalkyl}$

Die Autoren stellen den Bezug zum Tramadol in der Einleitung her und verweisen im Einleitungstext auf die Verwendung dieser Verbindungen als Bausteine für potentiell analgetisch wirksame Substanzen.

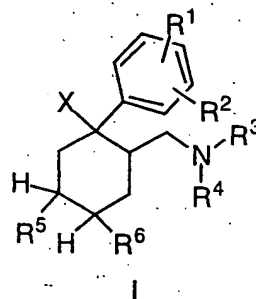
Bei der Entwicklung enzymatischer Verfahren ist neben dem geeigneten Enzymsystem das Auffinden der geeigneten Reaktionsparameter für das Gelingen des Verfahrens entscheidend.

Die Herstellung der enantiomerenreinen Aminomethyl-Aryl-Hexanol-Derivate, insbesondere der 4- oder 5-hydroxylierten Tramadol-Derivate, ist bisher über eine fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze wie z.B. Tartrate, Dibenzoyltartrate oder Dobenzoyltartrate nicht gelungen. Präparative chromatographische Verfahren sind für die Bereitstellung enantiomerenreiner Verbindungen im Multigramm-Massstab nur in bestimmten Fällen einsetzbar. Geeignete chromatographische Bedingungen für die präparative Trennung wurden bisher ebenfalls nicht aufgefunden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, geeignete Verfahren für die enantiomerenreine Trennung der Enantiomere von Aminomethyl-Aryl-Hexanol-Derivaten, insbesondere der 4- oder 5-hydroxylierten Tramadol-Derivate, - auch im größeren Maßstab - aufzufinden.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verfahren zur enzymatischen Racematspaltung von Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivaten der allgemeinen Formel I

4



, worin X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, O-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-pCH<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup> oder OC(O)R<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

$R^3$  und  $R^4$  zusammen ein  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder  $NR^{15}$  ersetzt ist, mit  $R^{15}$  ausgewählt aus

H,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander entweder H oder ein beliebiger Substituent sind

und

jeweils einer von den Substituenten  $R^5$  und  $R^6$  H und der andere OH entspricht, dadurch gekennzeichnet, daß je nach gewünschtem Enantiomer der Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivate der allgemeinen Formel I

**entweder** in der Reaktionsalternative I

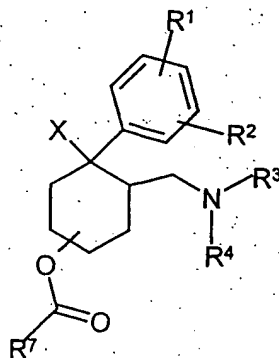
das Racemat von Verbindungen gemäß Formel I zunächst verestert und anschließend enzymatisch transformiert wird und die entstehenden enantiomerenreinen Verbindungen getrennt werden

**oder** in der Reaktionsalternative II

das Racemat von Verbindungen gemäß Formel I in Gegenwart eines Esters enzymatisch transformiert wird und die entstehenden enantiomerenreinen Verbindungen getrennt werden.

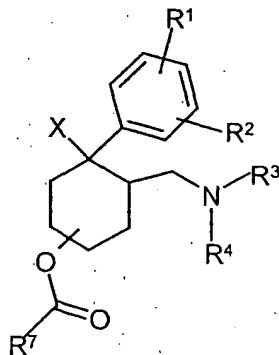
Hierbei wird insbesondere ausgenutzt, daß die Reaktionsalternativen I und II als komplementäre Verfahren anzusehen sind, da bei der enzymatischen Transformation des racemischen Gemisches die jeweils entgegengesetzte Stereochemie induziert wird.

Bei der Reaktionsalternative I transformiert man enzymatisch eine racemische Verbindung gemäß Formel II

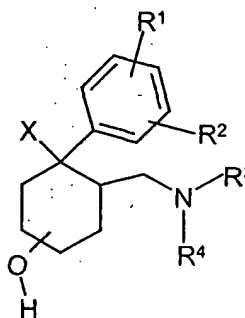


II

, in der der Substituent  $\text{OC(O)R}^7$  der Position von  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$  in Formel I entspricht und  $\text{R}^7$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; als freie Base oder in Form ihres Salzes in einem Lösungsmittel mit einer Lipase oder Esterase und trennt die entstehende enantiomerenreinen Verbindungen gemäß Formeln III und Ia



III



Ia

, wobei Verbindungen nach Formel Ia Verbindungen nach Formel I entsprechen und der Substituent OH der Position von  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$  in Formel I entspricht.

Besonders bevorzugt ist es bei der Reaktionsalternative I, wenn  $R^7$  in Formeln II und III Chloracetyl-, Butyl- oder Pentyl- ist.

Als Enzym wird in der Reaktionsalternative I vorzugsweise eine Esterase, insbesondere eine Schweineleberesterase, verwendet.

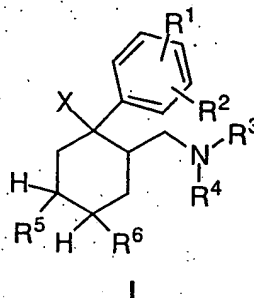
Das bevorzugte Lösungsmittel bei der Reaktionsalternative I ist ein wässriges Puffersystem, das vorzugsweise einen pH zwischen 6,0 und 8,0 - vorzugsweise einen pH zwischen 7,0 und 7,5, aufweist. Dabei ist es auch günstig, wenn das Lösungsmittel ein wässriges Puffersystem mit einem für das verwendete Enzym physiologischen pH ist. Dabei ist es besonders günstig, wenn dem wässrigen Puffersystem ein oder mehrere organische/s Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton oder Butanol, bis zu einem Volumenprozentanteil zwischen 1 und 50%, vorzugsweise 5 und 20 %, insbesondere 20% zugefügt ist/sind.

Weiter ist es bevorzugt, insbesondere bei wässrigen Puffersystem, in der Reaktionsalternative I die Verbindung gemäß Formel II als Hydrochloridsalz einzusetzen.

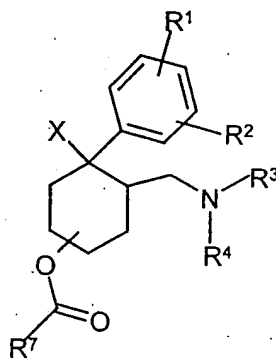
Dabei ist es von besonderer Bedeutung, daß insbesondere bei der enzymatischen Hydrolyse des Buttersäureesters des 4-Hydroxytramadols aber auch in anderen Fällen gemäß Reaktionsalternative I – gerade mit wässrigem Puffersystem - der Einsatz des Salzes, insbesondere Hydrochlorids und nicht der Base, zu besseren Ergebnissen führen kann. Die Base ist im wässrigen Puffersystem häufig nicht in ausreichender Menge löslich. Weiter ist es besonders bemerkenswert, daß bei Aceton- und Butanolzusatz eine deutliche Verbesserung des Verfahrens, insbesondere auch bei Einsatz des Hydrochlorides, zu beobachten ist. Das gilt besonders für die Reaktionsgeschwindigkeit. Insbesondere ein Aceton- oder Butanolzusatz zum wässrigen Puffer bis zu zwischen 5 und 20%, vorzugsweise 20%, der Gesamtvolumens ist bezüglich Selektivität und Reaktionsgeschwindigkeit häufig optimal.

Auch im Stand der Technik ist bei enzymatischen Trennungen der Einsatz von Aminohydrochloriden bisher noch nicht beschrieben worden.

Zur Herstellung des Esters, der Verbindungen gemäß Formel II, in Reaktionsalternative I werden racemische Verbindungen gemäß Formel I

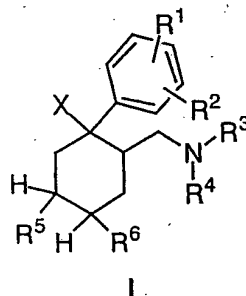


mit Basen, vorzugsweise Kalium-tert-butylat oder Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, in die Alkoholate überführt und anschließend unter Zugabe der entsprechenden Säurehalogenide in die racemischen Ester gemäß Formel II

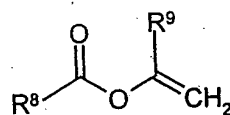


, in denen der Substituent  $\text{OC(O)R}^7$  der Position von  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$  in Formel I entspricht, umgesetzt. So können vorzugsweise die Ester gemäß Formel II hergestellt werden.

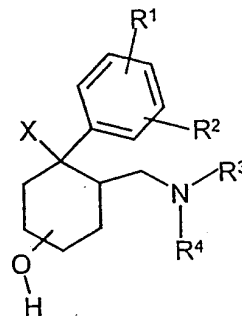
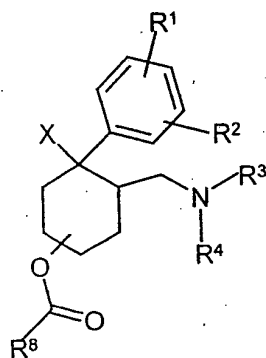
Bei der Reaktionsalternative II transformiert man enzymatisch eine racemische Verbindung gemäß Formel I



als freie Base oder in Form ihres Salzes in einem Lösungsmittel mit einem Ester gemäß Formel IV



, worin unabhängig voneinander  $R^8$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, substituiert oder unsubstituiert; und  $R^9$  H oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, substituiert oder unsubstituiert bedeuten, einsetzt, mit einer Lipase oder Esterase und trennt die entstehenden enantiomerenreinen Verbindungen gemäß Formeln V und Ib



V

Ib

, wobei Verbindungen nach Formel Ib Verbindungen nach Formel I entsprechen und der Substituent OH der Position von R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> in Formel I entspricht.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn bei der Reaktionsalternative II in den Estern gemäß Formeln IV und V R<sup>8</sup> Methyl oder Ethyl und/oder R<sup>9</sup> gemäß Formel IV H oder Methyl bedeuten.

Insbesondere der Ester gemäß Formel IV ist vorzugsweise Vinylpropionat, Vinylacetat oder Isopropenylacetat.

Als Enzym wird bei der Reaktionsalternative II vorzugsweise eine Lipase, insbesondere eine Lipase aus *candida rugosa*, *Candida cylindracea* oder *Pseudomonas cepacia* verwendet.

Als weiter besonders günstig hat es sich erwiesen, als Lösungsmittel bei der Reaktionsalternative II ein organisches Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, zu verwenden.

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens nach beiden Reaktionsalternativen ist die leicht zu erreichende Trennung der enantiomerenreinen Verbindungen nach Abschluß der enzymatischen Transformation. Dabei werden die Ester/Alkoholgemische nach Abschluß der enzymatischen Transformation durch pH-selektive Extraktion getrennt. Es kann vorteilhafterweise auf eine chromatographische Trennung verzichtet werden. Durch Einstellen des geeigneten pH-Wertes lassen sich Ester und Alkohol aufgrund hinreichend unterschiedlicher log P-Werte extraktiv voneinander trennen, insbesondere durch pH-selektive Extraktion. Damit ist ein Upscaling problemlos möglich und besonders einfach technisch durchzuführen.

Die gefundenen enzymatischen Verfahren nach beiden Reaktionsalternativen stellen die zur Zeit einzige Möglichkeit dar, Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivate, insbesondere hydroxylierte Tramadol-Derivate, im Multigramm-Massstab mit der ausreichenden Enantiomerenreinheit herzustellen.

Insgesamt, aber insbesondere bei der Esterspaltung nach Reaktionsalternative I, kann der Umsatz bis fast 50 % geführt werden, ohne dass die Selektivität wie bei vielen vergleichbaren enzymatischen Racematspaltungen drastisch erniedrigt wird. Eine Überverseifung war unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht zu beobachten.

Es ist weiter besonders bevorzugt, daß die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  in den Formeln I, Ia, Ib, II, III und V unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $R^{10}$  oder  $YR^{10}$  mit  $Y = C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_2-C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2-C_{10}$ -Alkynyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei  $R^{10}$  ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl,  $C_2-C_8$ -Alkenyl oder  $C_2-C_8$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$OR^{11}$ ,  $OC(O)R^{11}$ ,  $OC(O)OR^{11}$ ,  $OC(S)R^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(S)R^{11}$ ,  $C(S)OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$  bzw.  $S(O_2)R^{11}$ , wobei  $R^{11}$  ausgewählt ist aus

H,  $C_1-C_{18}$ -Alkyl,  $C_2-C_{18}$ -Alkenyl oder  $C_2-C_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder

$\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  oder  $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ , wobei  $\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$ -Alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{18}$ -Alkenyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

$\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$  zusammen ein  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist;

oder

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann.

Die folgende Definitionen gelten für die vollständige Beschreibung der gesamten hier dargestellten Erfindung, insbesondere auch weiter vorangestellte Abschnitte und Definitionen von Resten, soweit nicht ausdrücklich etwas anderes definiert wurde.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl bzw. dem „entsprechenden Heterocyclus“ unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I,  $\text{NH}_2$ , SH oder OH, wobei unter mehrfach substituierten Resten Reste zu verstehen sind, die sowohl an

verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von  $\text{CF}_3$  oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ .

Weiter bedeutet  $-\text{C}(\text{O})-$



, was auch für  $-\text{C}(\text{S})-$  oder  $-\text{S}(\text{O})-$  bzw.  $-\text{S}(\text{O}_2)-$  gilt.

Der Ausdruck „ $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ “ bzw. „ $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ “ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 8 bzw. 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan oder n-Decan genannt.

Der Ausdruck „ $\text{C}_1\text{-C}_{18}\text{-Alkyl}$ “ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Pentadecan, n-Hexadecan, n-Heptadecan oder n-Octadecan unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt.

Der Ausdruck „ $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$ “ bzw. „ $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkynyl}$ “ oder „ $\text{C}_2\text{-C}_{18}\text{-Alkenyl}$ “ bzw. „ $\text{C}_2\text{-C}_{18}\text{-Alkynyl}$ “ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 2 bis 8 bzw. 2 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft genannt seien Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert bzw. Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert.

Der Ausdruck  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$  bedeutet im Sinne dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein oder mehrfach

substituiert genannt. Dabei versteht man im Sinne der Erfindung unter einem „entsprechenden Heterocyclus“ ein C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist. Beispielhaft seien hierfür Pyrrolidin, Pyran, Thiolan, Piperidin oder Tetrahydrofuran aufgeführt.

Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Phenyle, Naphthyle oder Anthracenyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Der Ausdruck „Heteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung gegebenenfalls mit einem ankondensierten Ringsystem versehene, aromatische Verbindungen, die wenigstens ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten. In dieser Gruppe seien beispielhaft Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phtalazin oder Chinazolin aufgeführt.

Der Ausdruck „Alkylaryl“ bzw. „Alkylheteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung mindestens mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen substituierte Aryle bzw. Heteroaryle, wobei die Ausdrücke Aryl, Heteroaryl und Alkyl die gleiche Bedeutung haben wie oben, in denen die Bindung über den Alkylrest erfolgt.

In Bezug auf „Aryl“, „Alkylaryl“, „Heteroaryl“ oder „Alkylheteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter ein- oder mehrfach substituiert die Substitution des Ringsystems mit F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, CF<sub>3</sub>, =O oder =S; ein- oder mehrfach substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkynyl; Phenyl oder Benzyl; an einem oder verschiedenen Atomen.

Insbesondere vorteilhaft ist es, wenn R<sup>1</sup> in den Formeln I, Ia, Ib, II, III und V gleich R<sup>10</sup> ist, wobei R<sup>10</sup> ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup> bzw. SR<sup>11</sup> wobei R<sup>11</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>3</sub>,

oder  $S(O_2)NR^{12}R^{13}$ , wobei  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß  $R^1$  ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_2H_3$ ,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)OC_2H_5$ , vorzugsweise  $m-OCH_3$ .

Insbesondere kann der Substituent  $R^2$  in den Formeln I, Ia, Ib, II, III und V gleich  $R^{10}$  sein, wobei  $R^{10}$  ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I,  $SCH_3$ ;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise  $CF_3$ ;  $OR^{11}$ , mit  $R^{11}$  ausgewählt aus  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise  $CH_3$ ;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß  $R^2 = H$ .

Es ist weiter besonders bevorzugt, wenn X in den Formeln I, Ia, Ib, II, III und V ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH,  $CF_3$ ,  $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$  bzw.  $OC(O)R^{12}$  mit  $R^{12} = H$ ;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise H, F, Cl, OH,  $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$ ,  $OC(O)R^{12}$  mit

$R^{12} = C_1$ - $C_4$ -Alkyl, vorzugsweise  $CH_3$ ;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß X gleich OH, F oder Cl, vorzugsweise OH ist.

Es ist weiter ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung, wenn  $R^3$  und  $R^4$  in den Formeln I, II, III und V unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

$C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise  $CH_3$ ,

oder

$R^3$  und  $R^4$  zusammen ein  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

wobei insbesondere bevorzugt ist, daß  $R^3$  und  $R^4$  jeweils  $CH_3$  bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenprodukte nach Formel II. Die Definition der aufgeführten Reste  $R^1$ - $R^4$  und X sowie  $R^7$  ist bereits weiter oben beschrieben worden wie auch ein bevorzugtes Herstellungsverfahren für Produkte nach Formel II im Rahmen der Reaktionsalternative I. Die Verbindungen gemäß Formel II sind sehr geeignete Analgetika und sind auch bei weiteren Indikationen einsetzbar. Sie sind daher in Form ihrer Diastereomere oder Enantiomere sowie ihrer freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere Migräne, Akutschmerz sowie neuropathischem oder chronischem Schmerz, von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie sowie insbesondere von Harninkontinenz, Juckreiz und/oder Diarrhoe geeignet.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

### Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verfahren.

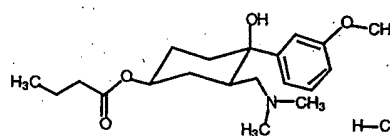
Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

### Beispiel 1

#### Darstellung der Carbonsäureester von Hydroxy-Tramadolen

(1 SR, 3 RS, 4 RS)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorid (**rac-1**)



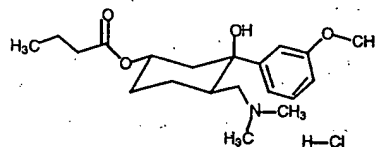
250 g ( 0.89 mol) (1 RS, 2 RS, 4 SR)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diol **rac-2** wurden in 2500 ml getrocknetem Tetrahydrofuran suspendiert und portionsweise mit 226 g Kalium-*tert*.-butylat (2.01 mol) unter Eisbadkühlung versetzt, so dass die Innentemperatur nicht 30 °C überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wurden unter Eisbadkühlung 127 ml (130,3 g, 1,22 mol) Buttersäurechlorid zugegeben, wobei die Innentemperatur zwischen 5 und 10 °C lag. Nach vollständiger Zugabe wurde noch 15 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Hydrolyse wurden unter erneuter Eisbadkühlung 1187 ml einer 1-molaren wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal mit 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach der destillativen Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (277.4 g) in das Hydrochlorid überführt. Hierzu wurden die 277.4 g Rohprodukt in ein Lösungsmittelgemisch bestehend aus 270 ml Ethanol und 1350 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von einem Molequivalent Trimethylchlorsilan und einem Molequivalent Wasser kristallisierte das Hydrochlorid aus. Nach 15 stündigem

Stehenlassen bei 15 °C wurde abgesaugt und nach Trocknung konnten 273.2 g Hydrochlorid in 89 %iger Ausbeute erhalten werden.

### Beispiel 2

#### Darstellung der Carbonsäureester der Hydroxy-tramadole

(1 SR, 3 RS, 4 RS, Buttersäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorid (**rac-3**))

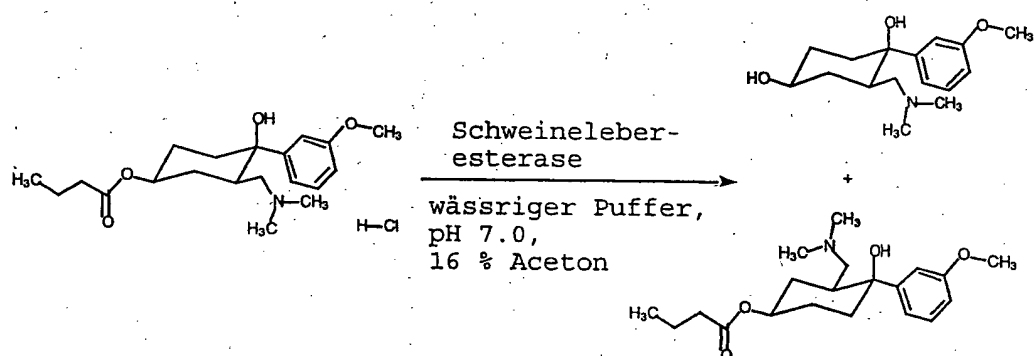


Analog zur Darstellung des (1 SR, 3 RS, 4 RS)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorids **rac-1** konnte aus (1 RS, 3 SR, 6 RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol **rac-4** der Ester **rac-3** in 85 %iger Ausbeute erhalten werden.

### Beispiel 3:

#### Enzymatische Esterhydrolyse

Schweineleberesterase-katalysierte Hydrolyse des (1 SR, 3 RS, 4 RS)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorids (**rac-1**)



((-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester ((-)-1)

und

((+)-(1 R, 2 R, 4 S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diol ((+)-2)

72 g (0.19 mol) des (1 SR, 3 RS, 4 RS)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorid **rac-1** wurden in 620 ml wässriger Phosphatpufferlösung pH 7 (Fa. Merck, Art.-Nr. 1.09439.100) gelöst und mit 140 ml Aceton versetzt. Nach 10 minütigem Rühren entstand eine klare Lösung. Anschliessend wurden 0.62 g Schweineleberesterase (Chirazyme E1 der Fa. Roche Diagnostics, Lyophilisat, 40 Units/mg) und 150 ml einer 1-molaren wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung in einer Portion zugegeben, so dass sich ein pH-Wert von 7.5 einstellte. Das Reaktionsgemisch wurde 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der reaktion wurde das Puffersystem jeweils zweimal mit 450 ml Diisopropylether und jeweils zweimal mit einem Lösungsmittelgemisch aus Diisopropylether und Diethylether im Verhältnis 1 : 1 extrahiert, wobei unter diesen Bedingungen nur der Ester in die organische Phase übergang und der hydrolysierte Alkohol aufgrund des unterschiedlichen logP-Wertes (siehe Tabelle 1) in der wässrigen Phase verblieb.

Zur Isolierung des Esters (-)-1 wurden die vereinigten organischen Phasen einmal mit 400 ml einer 1-molaren wässrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 30.4 g Rohprodukt (93 % der Theorie) bestehend aus (-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester (-)-1 erhalten. Die Rohbase ( $[\alpha]_D^{22} = -12.0^\circ$  ( $c = 1.02$ , Methanol)) wurde in 300 ml eines Lösungsmittelgemisches bestehend aus Ethanol und 2-Butanon im Verhältnis 1 : 9 aufgenommen und mit 11.0 ml Trimethylchlorsilan und 1.57 ml Wasser versetzt. 3.6 g (10 % der Theorie) des Hydrochlorids mit einem ee-Wert von 4.8 % kristallisierten aus. Nach Abtrennung wurde die Mutterlauge eingeeengt. Nach Freisetzen der Base mit Natriumcarbonat und Extraktion mit Essigsäureethylester, Trocknen über Natriumsulfat und destillativer Entfernung des Lösungsmittels konnten 23.9 g (73 % der Theorie) (-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester (-)-1 mit einem ee-Wert von 100 % (bestimmt nach chiraler HPLC) erhalten werden. Hieraus konnte durch alkalische Esterhydrolyse mit Kaliumhydroxid in Ethanol (-)-(1 S, 2 S, 4 R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diol (-)-2 in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Organikumsvorschrift).

Zur Isolierung von (+)-(1 R, 2 R, 4 S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diol (+)-2 wurde die wässrige Phase der Esterhydrolyse mit 2-molarer Salzsäure auf einen pH-Wert von 5.0 eingestellt. Die so eingestellte Lösung wurde bei einer Badtemperatur von 60 °C und einem Druck von 650 mbar bis 150 mbar vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde dann mit 2-molarer wässriger Natriumcarbonatlösung auf einen pH-Wert von 10.0 eingestellt und dreimal mit jeweils 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels konnten 26.0 g (100 % der Theorie) Rohprodukt erhalten werden. Die Rohbase wurde in 270 ml eines Lösungsmittelgemisches bestehend aus Ethanol und 2-Butanon im Verhältnis 1 : 9 aufgenommen und mit 12.2 ml Trimethylchlorsilan und 1.73 ml Wasser versetzt, wobei das Hydrochlorid des (+)-(1 R, 2 R, 4 S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diols (+)-2 in 78 %iger Ausbeute (23.1 g) mit einem ee-Wert von 96.3 % (nach chiraler HPLC) auskristallisierte ( $[\alpha]_D^{22} = +36.5^\circ$  ( $c = 1.06$ , Methanol)).

Die folgende Tabelle 1 zeigt die pKa-Werte und logP-Werte der Verbindungen 1 und 2.

**Tabelle 1:** pKa-Werte und logP-Werte der Verbindungen 1 und 2.

|   | Verbindung 1<br>(Ester) | Verbindung 2<br>(Alkohol) |
|---|-------------------------|---------------------------|
| pKa-Wert                                  | 8.796                   | 9.055                     |
| logP-Wert: Wasser/Octanol                 | 2.898                   | 1.101                     |
| logP-Wert: Wasser/Cyclohexan              | 2.360                   | -0.632                    |
| logD-Wert bei pH 7.4 Wasser/Octanol       | 1.484                   | -0.564                    |
| logD-Wert bei pH 7.4<br>Wasser/Cyclohexan | 0.946                   | -2.297                    |
| □logP-Wert bei pH 7.4                     | 0.538                   | 1.733                     |
| □logD-Wert bei pH 7.4                     | 0.538                   | 1.733                     |

Die Abhängigkeit des ee-Wertes von Ester und Alkohol in Abhängigkeit von der Reaktionszeit zeigt exemplarisch folgende Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Abhängigkeit des ee-Wertes von Ester und Alkohol in Abhängigkeit von der Reaktionszeit (Gehalt und ee-Wert der Verbindungen 1 und 2 wurden mittels chiraler HPLC bestimmt):

| Zeit in Stunden | Gehalt Ester in % <sup>1)</sup>   | Gehalt (+)-Ester <sup>2)</sup> (in %)   | Gehalt (-)-Ester <sup>2)</sup> (in %)   | %-ee-Wert des (-)-Esters <sup>3)</sup>  |
|-----------------|-----------------------------------|---|---|---|
| 3               | 91.2                              | 40.8                                    | 50.4                                    | 10.5                                    |
| 19              | 68.6                              | 17.7                                    | 50.9                                    | 48.4                                    |
| 24              | 64.4                              | 14.0                                    | 50.4                                    | 56.6                                    |
| 28              | 62.2                              | 11.4                                    | 50.9                                    | 63.4                                    |
|                 | Gehalt Alkohol in % <sup>1)</sup> | Gehalt (-)-Alkohol <sup>2)</sup> (in %) | Gehalt (+)-Alkohol <sup>2)</sup> (in %) | %-ee-Wert des (+)-Alkohol <sup>3)</sup> |
| 3               | 8.8                               | 0.4                                     | 8.4                                     | 91.6                                    |
| 19              | 31.4                              | 0.5                                     | 30.9                                    | 96.6                                    |
| 24              | 35.6                              | 0.7                                     | 35.0                                    | 96.2                                    |
| 28              | 37.8                              | 0.7                                     | 37.1                                    | 96.5                                    |

1) prozentuale Gehalt Ester bzw. Alkohol bezieht sich auf den bestimmten Gesamtgehalt Ester und Alkohol im Reaktionsgemisch; 2) der prozentuale Gehalt der enantiomeren Ester bzw. Alkohole bezieht sich auf den Anteil Ester bzw. Alkohol im Gesamtgemisch ((+)-Enantiomer (Ester) + (-)-Enantiomer (Ester) + (+)-Enantiomer (Alkohol) + (-)-Enantiomer (Alkohol) = 100 %; 3) der prozentuale ee-Wert wurde nach folgender Gleichung bestimmt:  $\frac{\% \text{-Überschussenantiomer} - \% \text{-Unterschussenantiomer}}{\% \text{-Überschussenantiomer} + \% \text{-Unterschussenantiomer}}$ .

Die Abhängigkeit des %-ee-Wertes des Alkohols (+)-2 von der zugesetzten Acetonmenge wird in Tabelle 3 gezeigt:

**Tabelle 3:** Abhängigkeit des %-ee-Wertes des Alkohols (+)-2 von der zugesetzten Acetonmenge (1.5 mmol Ester **rac-1** als Hydrochlorid wurden in 5 ml Phosphatpuffer pH 7.0 (Fa. Merck) gelöst und mit 1.2 ml einer 1-molaren wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt; die zugesetzte Enzymmenge betrug 5.0 mg

Chirazyme E1 der Fa. Roche Diagnostics; es wurde jeweils 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt; die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben)

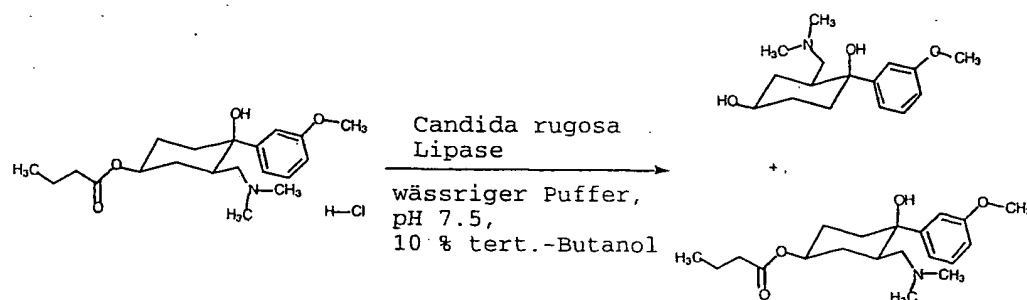
| Zusatz von Aceton (ml, %) | Gesamtgehalt Ester <sup>1)</sup> (in %) | %-ee-Wert des (-)-Esters <sup>2)</sup> | Gesamtgehalt Alkohol <sup>1)</sup> (in %) | %-ee-Wert des (+)-Alkohol <sup>2)</sup> |
|---------------------------|---|--|---|---|
| 0 ml, 0 %                 | 46.1                                    | 90.7                                   | 53.9                                      | 72.5                                    |
| 0.6 ml, 9 %               | 50.8                                    | 97.6                                   | 49.2                                      | 89.8                                    |
| 1.0 ml, 13.5 %            | 56.8                                    | 85.7                                   | 43.3                                      | 96.9                                    |
| 1.2 ml, 16 %              | 55.6                                    | 94.2                                   | 44.4                                      | 95.5                                    |

1) der prozentuale Gehalt der enantiomeren Ester bzw. Alkohole bezieht sich auf den Anteil Ester bzw. Alkohol im Gesamtgemisch ((+)-Enantiomer (Ester) + (-)-Enantiomer (Ester) zu (+)-Enantiomer (Alkohol) + (-)-Enantiomer (Alkohol); 2) der prozentuale ee-Wert wurde nach folgender Gleichung bestimmt:  $\% \text{-Überschussenantiomer} - \% \text{-Unterschussenantiomer} / \% \text{-Überschussenantiomer} + \% \text{-Unterschussenantiomer}$ .

#### Beispiel 4:

##### Enzymatische Esterhydrolyse

Lipase-katalysierte Hydrolyse des (1 SR, 3 RS, 4 RS)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl esters (**rac-1**)



(+)-(1 S, 3 R, 4 R)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester ((+)-1)

und

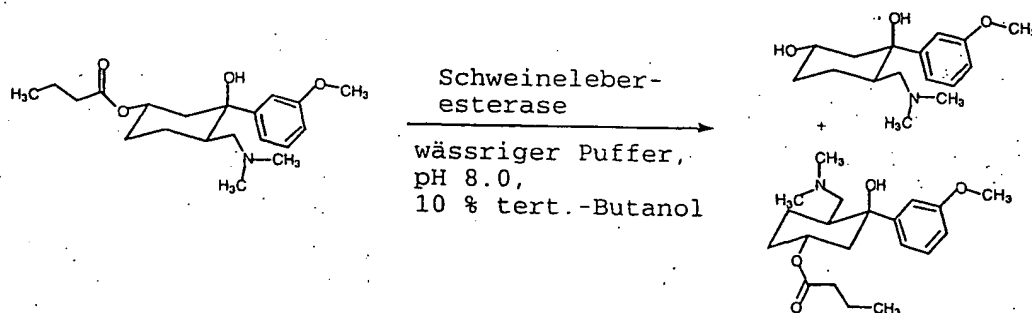
(-)-(1 S, 2 S, 4 R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diol ((-)-2)

Analog wie in Beispiel 3 beschrieben führt die enzymatische Hydrolyse von **rac-1** unter Verwendung der Lipase *Candida rugosa* (Fa. Fluka) im wässrigen Puffersystem bei einem pH-Wert von 7.5 unter Verwendung von 10 % tert.-Butanol nach 24 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur zu einer entgegengesetzten asymmetrischen Induktion. Es konnten nach einem Umsatz von 28 % der Alkohol **(-)-2** mit einem ee-Wert von 89 % und der Ester **(+)-1** mit einem ee-Wert von 37 % isoliert werden (E=24).

#### Beispiel 5:

##### Enzymatische Esterhydrolyse

Schweineleberesterase-katalysierte Hydrolyse des (1 SR, 3 RS, 4 RS, Buttersäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorids (**rac-3**)



(+)-(1 R, 3 S, 6 R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol  
((+)-4)

und

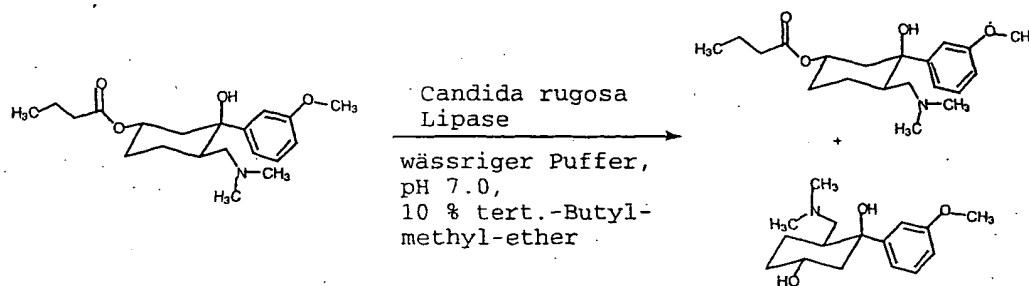
(-)-(1 R, 3 S, 4 S)- Buttersäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester ((-)-3)

Analog wie in Beispiel 3 beschrieben führt die enzymatische Hydrolyse von **rac-3** unter Verwendung der Schweineleberesterase im wässrigen Puffersystem bei einem pH-Wert von 8.0 unter Verwendung von 10 % tert.-Butanol nach 6 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur zu einem 40 %igem Umsatz. Auf diese Weise konnten in 79 % Ausbeute der Ester (-)-3 mit einem ee-Wert von 86 % ( $[\alpha]_D^{22} = -6.0^\circ$  ( $c = 0.81$ , Methanol)) und der Alkohol (+)-4 in 77 % Ausbeute und einem ee-Wert von 94 % ( $[\alpha]_D^{22} = +21.7^\circ$  ( $c = 0.80$ , Methanol)) erhalten werden ( $E=46$ ).

### Beispiel 6:

#### Enzymatische Esterhydrolyse

Lipase-katalysierte Hydrolyse des (1 SR, 3 RS, 4 RS, Buttersäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester, Hydrochlorids (**rac-3**)



(-)-(1 S, 3 R, 6 S)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol ((-)-4)

und

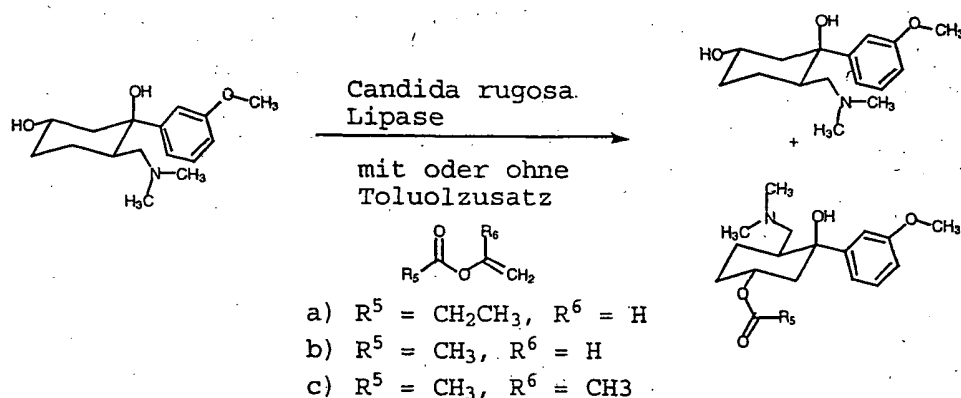
(+)-(1 S, 3 R, 4 R)- Buttersäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester ((+)-3)

Analog wie in Beispiel 3 beschrieben führt die enzymatische Hydrolyse von **rac-3** unter Verwendung der Lipase *Candida rugosa* im wässrigen Puffersystem bei einem pH-Wert von 7.0 unter Verwendung von 10 % tert.-Butanymethylether nach 6 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur zu einem 45 %igem Umsatz. Auf diese Weise konnten in 80 % Ausbeute der Ester **(+)-3** mit einem ee-Wert von >99 % ( $[\alpha]_D^{22} = +7.5^\circ$  (c = 0.74, Methanol)) und der Alkohol **(-)-4** in 79 % Ausbeute und einem ee-Wert von >99 % ( $[\alpha]_D^{22} = -29.5^\circ$  (c = 1.01, Methanol)) erhalten werden (E > 200).

#### Beispiel 7:

##### **Enzymatische Transacylierung in organischen Lösungsmitteln**

Lipase-katalysierte Transacylierung des (1 RS, 3 SR, 6 RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diols **rac-4** mit verschiedenen Acylierungsreagenzien zu den Estern **5** und **6**



(1 R, 3 S, 6 R)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol (+)-4

und

$\text{R}^5 = \text{CH}_3$ : (-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Essigsäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester (-)-5

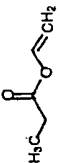
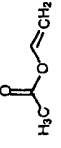
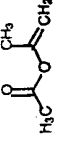
oder

$\text{R}^5 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ : (-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Propionsäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester (-)-6

Zur Transacylierung wurden 70 mg (0.25 mmol) (1 RS, 3 SR, 6 RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol **rac-4** in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Toluol und dem Transacylierungsreagenz oder unter Verwendung des Transacylierungsmittels selbst als Lösungsmittel aufgenommen und zunächst zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe der Lipase *Candida rugosa* (5 mg, 185 Units) wurde 5 bis 9 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Abtrennung des Enzyms wurde über Kieselgel filtriert. Alkohol und Ester wurden wie in Beispiel 1 beschrieben voneinander getrennt und isoliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Anstelle der Lipase *Candida rugosa* wurden in analoger Weise auch die Lipasen *Candida cylindracea* oder *Pseudomonas cepacia* eingesetzt.

Tabelle 3: Ergebnisse der enzymatischen Transacylierung von (1 RS, 3 SR, 6 RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexan-1,3-diol **rac-4**

| Beispiel<br>Nr. | Transacylierungs-<br>reagenz,<br>Lösungsmittel  | Reaktions-<br>dauer<br>(Tage) | Umsatz<br>(%) | Ester | %-ee-Wert<br>des Esters | Alkohol | %-ee-Wert<br>des<br>Alkohols | E-Wert |
|-----------------|---|-------------------------------|---------------|-------|-------------------------|---------|------------------------------|--------|
| 5a              | <br>1.25 mmol<br>Propionsäure-<br>vinylester in<br>5 ml Toluol | 9                             | 48            | (-)-6 | 87                      | (+)-4   | 68                           | 30     |
| 5b              | <br>53.75 mmol<br>Essigsäure-vinylester<br>ohne Toluolzusatz | 7                             | 56            | (-)-5 | 91                      | (+)-4   | 97                           | 89     |
| 5c              |    | 5                             | 34            | (-)-5 | 99                      | (+)-4   | 60                           | > 200  |

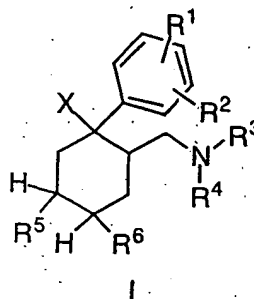
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 1.5 mmol<br>Essigsäureisopropenyl<br>ester<br>in 5 ml Toluol |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

## Nomenklatur - Übersicht

| Formel | Nomenklatur   |
|--------|---|
|        | (1 RS, 2 RS, 4 SR)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,4-diol                       |
|        | (1 RS, 3 RS, 6 RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol                       |
|        | (1 RS, 3 SR, 6 RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol                       |
|        | (1 SR, 3 RS, 4 RS)-Buttersäure- 3-dimethylaminomethyl-4-hydroxy-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester   |
|        | (1 SR, 3 RS, 4 RS, Buttersäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester   |
|        | (-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Essigsäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester   |
|        | (-)-(1 R, 3 S, 4 S)-Propionsäure- 4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl ester |

# Patentansprüche

1. Verfahren zur enzymatischen Racematspaltung von Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivaten der allgemeinen Formel I.



, worin X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, O-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-pCH<sub>3</sub>, OR<sup>14</sup>, oder OC(O)R<sup>14</sup>,  
wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils  
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach  
substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gesättigt  
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder  
unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocycclus,  
bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist;  
Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt,  
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl  
oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert  
oder unsubstituiert;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils  
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert  
oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt,  
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw.

5 einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

10  $R^3$  und  $R^4$  zusammen ein  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder  $NR^{15}$  ersetzt ist, mit  $R^{15}$  ausgewählt aus

15 H,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander entweder H oder ein beliebiger Substituent sind

20 und

jeweils einer von den Substituenten  $R^5$  und  $R^6$  H und der andere OH entspricht, dadurch gekennzeichnet, daß je nach gewünschtem Enantiomer der Aminomethyl-Aryl-Cyclohexanol-Derivate der allgemeinen Formel I

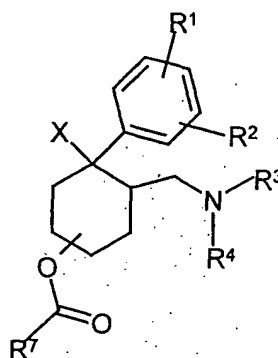
25 **entweder** in der Reaktionsalternative I

30 das Racemat von Verbindungen gemäß Formel I zunächst verestert und anschließend enzymatisch transformiert wird und die entstehenden enantiomerenreinen Verbindungen getrennt werden

oder in der Reaktionsalternative II

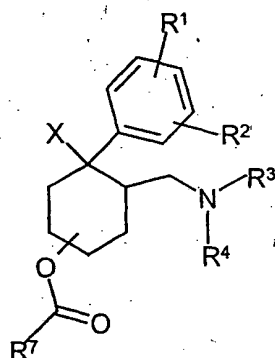
das Racemat von Verbindungen gemäß Formel I in Gegenwart eines Esters enzymatisch transformiert wird und die entstehenden enantiomerenreinen Verbindungen getrennt werden.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Reaktionsalternative I eine racemische Verbindung gemäß Formel II

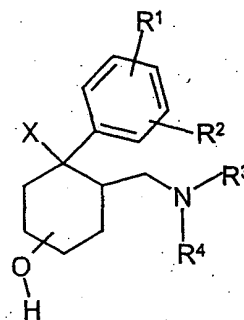


II

, in der der Substituent  $\text{OC(=O)R}^7$  der Position von  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$  in Formel I entspricht und  $\text{R}^7$  ausgewählt ist aus  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; als freie Base oder in Form ihres Salzes in einem Lösungsmittel mit einer Lipase oder Esterase enzymatisch transformiert und die entstehende enantiomerenreinen Verbindungen gemäß Formeln III und Ia



III



Ia

, wobei Verbindungen nach Formel Ia Verbindungen nach Formel I entsprechen und der Substituent OH der Position von  $R^5$  oder  $R^6$  in Formel I entspricht, trennt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^7$  Chloracetyl-, Butyl- oder Pentyl- ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Enzym eine Esterase, vorzugsweise eine Schweineleberesterase ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel ein wässriges Puffersystem, vorzugsweise mit einem pH zwischen 6,0 und 8,0 - vorzugsweise einem pH zwischen 7,0 und 7,5 - verwendet wird.

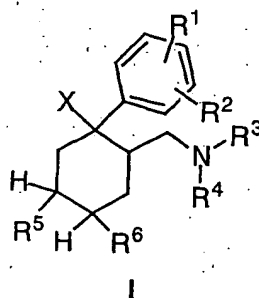
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel ein wässriges Puffersystem, vorzugsweise mit einem für das verwendete Enzym physiologischen pH verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß dem wäßrigen Puffersystem ein oder mehrere organische/s Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton oder Butanol, bis zu einem Volumenprozentanteil zwischen 1 und 50%, vorzugsweise 5 und 20 %, zugefügt ist/sind.

8. Verfahren nach einem der Anspruch 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß Formel II als Hydrochloridsalz eingesetzt wird.

10

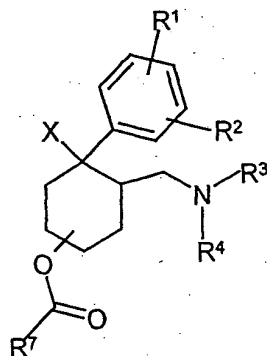
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten Verbindungen gemäß Formel II dadurch hergestellt werden, daß racemische Verbindungen gemäß Formel I



15

mit Basen, vorzugsweise Kalium-tert-butylat oder Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, in die Alkoholate überführt werden und anschließend unter Zugabe der entsprechenden Säurehalogenide in die racemischen Ester gemäß Formel II

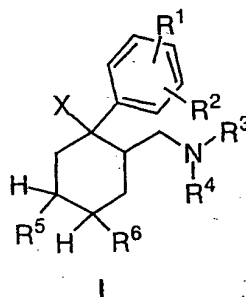
20



II

, in denen der Substituent  $\text{OC(O)R}^7$  der Position von  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$  in Formel I entspricht, umgesetzt werden.

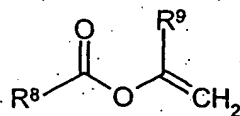
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Reaktionsalternative II eine racemische Verbindung gemäß Formel I



I

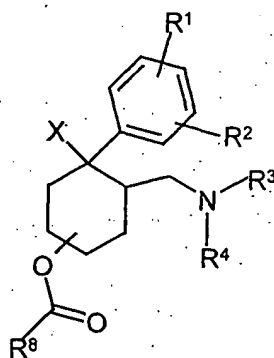
als freie Base oder in Form ihres Salzes in einem Lösungsmittel mit einem Ester gemäß Formel IV

38

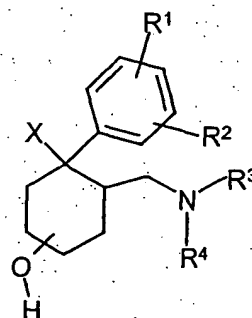


IV

, worin unabhängig voneinander  $\text{R}^8$   $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, substituiert oder unsubstituiert; und  $\text{R}^9$  H oder  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, substituiert oder unsubstituiert bedeuten, eingesetzt, mit einer Lipase oder Esterase enzymatisch transformiert und die entstehenden enantiomerenreinen Verbindungen gemäß Formeln V und Ib



V



Ib

, wobei Verbindungen nach Formel Ib Verbindungen nach Formel I entsprechen und der Substituent OH der Position von  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$  in Formel I entspricht, trennt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in den Estern gemäß Formeln IV und V  $\text{R}^8$  Methyl oder Ethyl und/oder  $\text{R}^9$  gemäß Formel IV H oder Methyl bedeuten.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester gemäß Formel IV Vinylpropionat, Vinylacetat oder Isopropenylacetat ist.
- 5 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Enzym eine Lipase, vorzugsweise eine Lipase aus *candida rugosa*, *Candida cylindracea* oder *Pseudomonas cepacia* ist.
- 10 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel ein organisches Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, verwendet wird.
- 15 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester/Alkoholgemische nach Abschluß der enzymatischen Transformation durch pH-selektive Extraktion getrennt werden.
- 20 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  in den Formeln I, Ia, Ib, II, III und V unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $R^{10}$  oder  $YR^{10}$  mit  $Y =$   $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkinyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei  $R^{10}$  ausgewählt ist aus
- 25 H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_8$ -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O
- 30

oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5  $OR^{11}$ ,  $OC(O)R^{11}$ ,  $OC(O)OR^{11}$ ,  $OC(S)R^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $C(O)OR^{11}$ ,  $C(S)R^{11}$ ,  $C(S)OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $S(O)R^{11}$  bzw.  $S(O_2)R^{11}$ , wobei  $R^{11}$  ausgewählt ist aus

10 H,  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder

20  $NR^{12}R^{13}$ ,  $C(O)NR^{12}R^{13}$  oder  $S(O_2)NR^{12}R^{13}$ , wobei  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H,  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder

30

unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 oder

10  $R^{12}$  und  $R^{13}$  zusammen ein  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist;

oder

15

$R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  bilden, wobei das entstehende Naphthylsystem ein- oder mehrfach substituiert sein kann.

20 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1 = R^{10}$ , wobei  $R^{10}$  ausgewählt ist aus

25 H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  bzw.  $\text{SR}^{11}$  wobei  $R^{11}$  ausgewählt ist aus

30 H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{CH}_3$ ,  
oder  $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ , wobei  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>;

OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, vorzugsweise m-OCH<sub>3</sub>.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> = R<sup>10</sup>, wobei R<sup>10</sup> ausgewählt ist aus

H, F, Cl, Br, I, SCH<sub>3</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CF<sub>3</sub>; OR<sup>11</sup>, mit R<sup>11</sup> ausgewählt aus

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise CH<sub>3</sub>;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß R<sup>2</sup> = H.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

H, F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, O-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-pCH<sub>3</sub> bzw. OC(O)R<sup>12</sup> mit R<sup>12</sup> =

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise H, F, Cl, OH, O-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-pCH<sub>3</sub>, OC(O)R<sup>12</sup>

mit R<sup>12</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, vorzugsweise CH<sub>3</sub>;

, wobei insbesondere bevorzugt ist, daß X = OH, F oder Cl, vorzugsweise OH.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise  $CH_3$ ,

oder

10  $R^3$  und  $R^4$  zusammen ein  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden,

15 wobei insbesondere bevorzugt ist, daß  $R^3$  und  $R^4$  jeweils  $CH_3$  bedeuten.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 01/00522

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C12P41/00 C12P13/00 //C12N9/18,C12N9/20   |   |  |
|---|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C12P C12N   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>WPI Data, PAJ, CAB Data, STRAND, EPO-Internal, BIOSIS   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| P,X   | GAIS H -J ET AL: "Enzymatic resolution of analgesics: delta-hydroxytramadol, @?-hydroxytramadol and O-desmethyltramadol"<br>TETRAHEDRON: ASYMMETRY,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,<br>vol. 11, no. 4, March 2000 (2000-03),<br>pages 917-928, XP004192904<br>ISSN: 0957-4166<br>the whole document | 1-20   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>*G* document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>7 June 2001  |   | Date of mailing of the international search report<br>22/06/2001 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Authorized officer<br>Hornig, H                                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 01/00522

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A  | <p>E. FORRO AND F. FÜLÖP: "Enzymatic resolution of 2-dialkylaminomethylcyclopentanol and -cycloheptanol"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 10, no. 10, 21 May 1999 (1999-05-21), pages 1985-1993, XP002169071<br/>ISSN: 0957-4166<br/>cited in the application<br/>the whole document</p> <p>---</p>   |                       |
| A  | <p>A. LUNA ET AL.: "Enzymatic resolution of (+/-)-cis and (+/-)-trans-1-aminoindan-2-ol and (+/-)-cis- and (+/-)-trans-2-aminoindan-1-ol"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 10, no. 10, 21 May 1999 (1999-05-21), pages 1969-1977, XP002169072<br/>PERGAMON PRESS, ELSEVIER SCIENCE, NY, US<br/>cited in the application<br/>the whole document</p> <p>---</p>   |                       |
| A  | <p>FORRO E ET AL: "Lipase-catalysed resolution of 2-dialkylaminomethylcyclohexanol"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 9, no. 3, 13 February 1998 (1998-02-13), pages 513-520, XP004131197<br/>ISSN: 0957-4166<br/>cited in the application<br/>the whole document</p> <p>---</p>   |                       |
| A  | <p>FRANKUS E ET AL: "UEBER DIE ISOMERENTRENNUNG, STRUKTURAUFKLAERUNG UND PHARMAKOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG VON 1-(M-METHOXYPHENYL)-2-(DIMETHYLAMINOMETHYL)-CYCLOHEXAN-1-OL. ON SEPARATION OF ISOMERS, STRUCTURAL ELUCIDATION AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF 1-(M-METHOXYPHENYL)-2-(DIMETHYLAMINOMETHYL)-CYCLOHEXAN-1-"</p> <p>ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, DE, EDITIO CANTOR. AULENDORF, vol. 28, no. 1A, 1978, pages 114-121, XP000644506<br/>ISSN: 0004-4172<br/>the whole document</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> |                       |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/00522

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A          | EP 0 753 506 A (GRUENENTHAL GMBH)<br>15 January 1997 (1997-01-15)<br>cited in the application<br>the whole document   |                       |
| A          | POULSEN L ET AL: "THE HYPOALGESIC EFFECT<br>OF TRAMADOL IN RELATION TO CYP2D6"<br>CLINICAL PHARMACOLOGY &<br>THERAPEUTICS, US, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS,<br>MO,<br>vol. 60, no. 6,<br>1 December 1996 (1996-12-01), pages<br>636-644, XP000891863<br>ISSN: 0009-9236<br>the whole document |                       |
| A          | WO 98 40053 A (BARDSLEY HAZEL JUDITH<br>; DARWIN DISCOVERY LTD (GB); GILBERT JULIAN<br>C) 17 September 1998 (1998-09-17)<br>the whole document  |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00522

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0753506 A                              | 15-01-1997          | DE 19525137 A              | 16-01-1997          |
|   |                     | AT 183495 T                | 15-09-1999          |
|   |                     | AU 703890 B                | 01-04-1999          |
|   |                     | AU 5945396 A               | 23-01-1997          |
|   |                     | CA 2180816 A               | 12-01-1997          |
|   |                     | CN 1146987 A               | 09-04-1997          |
|   |                     | DE 59602775 D              | 23-09-1999          |
|   |                     | DK 753506 T                | 20-03-2000          |
|   |                     | ES 2138271 T               | 01-01-2000          |
|   |                     | GR 3031304 T               | 31-12-1999          |
|   |                     | HK 1010364 A               | 14-04-2000          |
|   |                     | HU 9601884 A               | 29-12-1997          |
|   |                     | IL 118825 A                | 16-07-2000          |
|   |                     | JP 9031033 A               | 04-02-1997          |
|   |                     | PL 315192 A                | 20-01-1997          |
|   |                     | SI 753506 T                | 31-10-1999          |
|   |                     | US 5733936 A               | 31-03-1998          |
|   |                     | ZA 9605866 A               | 29-01-1997          |
| WO 9840053 A                              | 17-09-1998          | US 6056968 A               | 02-05-2000          |
|   |                     | AU 6508998 A               | 29-09-1998          |
|   |                     | BR 9808325 A               | 16-05-2000          |
|   |                     | CN 1251987 T               | 03-05-2000          |
|   |                     | EP 0969818 A               | 12-01-2000          |
|   |                     | HU 0000759 A               | 28-10-2000          |
|   |                     | NO 994412 A                | 20-10-1999          |
|   |                     | PL 335619 A                | 08-05-2000          |
|   |                     | US 6221394 B               | 24-04-2001          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 01/00522

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C12P41/00 C12P13/00 //C12N9/18,C12N9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C12P C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CAB Data, STRAND, EPO-Internal, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P,X        | GAIS H -J ET AL: "Enzymatic resolution of analgesics: delta-hydroxytramadol, @?-hydroxytramadol and O-desmethyltramadol"<br>TETRAHEDRON: ASYMMETRY,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,<br>Bd. 11, Nr. 4, März 2000 (2000-03), Seiten 917-928, XP004192904<br>ISSN: 0957-4166<br>das ganze Dokument<br>-/- | 1-20               |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juni 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hornig, H

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | <p>E. FORRO AND F. FÜLÖP: "Enzymatic resolution of 2-dialkylaminomethylcyclopentanol and -cycloheptanol"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 10, Nr. 10, 21. Mai 1999 (1999-05-21), Seiten 1985-1993, XP002169071</p> <p>ISSN: 0957-4166</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p>  |                    |
| A          | <p>A. LUNA ET AL.: "Enzymatic resolution of (+/-)-cis and (+/-)-trans-1-aminoindan-2-ol and (+/-)-cis- and (+/-)-trans-2-aminoindan-1-ol"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 10, Nr. 10, 21. Mai 1999 (1999-05-21), Seiten 1969-1977, XP002169072</p> <p>PERGAMON PRESS, ELSEVIER SCIENCE, NY, US</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p>  |                    |
| A          | <p>FORRO E ET AL: "Lipase-catalysed resolution of 2-dialkylaminomethylcyclohexanol"</p> <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 9, Nr. 3, 13. Februar 1998 (1998-02-13), Seiten 513-520, XP004131197</p> <p>ISSN: 0957-4166</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p>   |                    |
| A          | <p>FRANKUS E ET AL: "UEBER DIE ISOMERENTRENNUNG, STRUKTURAUFKLAERUNG UND PHARMAKOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG VON 1-(M-METHOXYPHENYL)-2-(DIMETHYLAMINOMETHYL)-CYCLOHEXAN-1-OL. ON SEPARATION OF ISOMERS, STRUCTURAL ELUCIDATION AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF 1-(M-METHOXYPHENYL)-2-(DIMETHYLAMINOMETHYL)-CYCLOHEXAN-1-"</p> <p>ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH,DE,EDITIO CANTOR. AULENDORF, Bd. 28, Nr. 1A, 1978, Seiten 114-121, XP000644506</p> <p>ISSN: 0004-4172</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p> <p>---/---</p> |                    |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00522

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | EP 0 753 506 A (GRUENENTHAL GMBH)<br>15. Januar 1997 (1997-01-15)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>das ganze Dokument<br>---  |                    |
| A          | POULSEN L ET AL: "THE HYPOALGESIC EFFECT<br>OF TRAMADOL IN RELATION TO CYP2D6"<br>CLINICAL PHARMACOLOGY &<br>THERAPEUTICS, US, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS,<br>MO,<br>Bd. 60, Nr. 6,<br>1. Dezember 1996 (1996-12-01), Seiten<br>636-644, XP000891863<br>ISSN: 0009-9236<br>das ganze Dokument<br>--- |                    |
| A          | WO 98 40053 A (BARDSLEY HAZEL JUDITH<br>; DARWIN DISCOVERY LTD (GB); GILBERT JULIAN<br>C) 17. September 1998 (1998-09-17)<br>das ganze Dokument<br>-----  |                    |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 01/00522

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0753506 A                                       | 15-01-1997                    | DE 19525137 A                     | 16-01-1997                    |
|  |                               | AT 183495 T                       | 15-09-1999                    |
|  |                               | AU 703890 B                       | 01-04-1999                    |
|  |                               | AU 5945396 A                      | 23-01-1997                    |
|  |                               | CA 2180816 A                      | 12-01-1997                    |
|  |                               | CN 1146987 A                      | 09-04-1997                    |
|  |                               | DE 59602775 D                     | 23-09-1999                    |
|  |                               | DK 753506 T                       | 20-03-2000                    |
|  |                               | ES 2138271 T                      | 01-01-2000                    |
|  |                               | GR 3031304 T                      | 31-12-1999                    |
|  |                               | HK 1010364 A                      | 14-04-2000                    |
|  |                               | HU 9601884 A                      | 29-12-1997                    |
|  |                               | IL 118825 A                       | 16-07-2000                    |
|  |                               | JP 9031033 A                      | 04-02-1997                    |
|  |                               | PL 315192 A                       | 20-01-1997                    |
|  |                               | SI 753506 T                       | 31-10-1999                    |
|  |                               | US 5733936 A                      | 31-03-1998                    |
|  |                               | ZA 9605866 A                      | 29-01-1997                    |
| WO 9840053 A                                       | 17-09-1998                    | US 6056968 A                      | 02-05-2000                    |
|  |                               | AU 6508998 A                      | 29-09-1998                    |
|  |                               | BR 9808325 A                      | 16-05-2000                    |
|  |                               | CN 1251987 T                      | 03-05-2000                    |
|  |                               | EP 0969818 A                      | 12-01-2000                    |
|  |                               | HU 0000759 A                      | 28-10-2000                    |
|  |                               | NO 994412 A                       | 20-10-1999                    |
|  |                               | PL 335619 A                       | 08-05-2000                    |
|  |                               | US 6221394 B                      | 24-04-2001                    |

Formblatt PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

Applicant(s): HOLLA et al.

Serial No.: 10/789,053

Filing Date: 2/27/2004

Docket No.: DEAV2003/0014 US NP

**PRIOR ART**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**